

Revisión

# MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS. CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Edgar José Federico Rivarola Benítez

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Central. IPS, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

15/03/17

**Fecha de aprobación**

10/04/17

**Palabras claves**Mucopolisacaridosis, vía  
aérea, otorrinolaringólogo

Las enfermedades lisosomales son enfermedades metabólicas cuya prevalencia estimada es de 1 por cada 7.700 nacidos vivos. El 35 % de estas enfermedades son Mucopolisacaridosis. Los pacientes con MPS nacen con un fenotipo normal o con mínimas manifestaciones, los síntomas iniciales suelen estar relacionados con el área otorrinolaringológica, como las otitis media de repetición, rinorrea crónica, hipertrofia adenoamigdalar. A medida que pasa el tiempo las manifestaciones progresan pudiendo causar en el paciente problemas otológicos más severos, como la hipoacusia, que puede ser de conducción, neurosensorial o mixta. Las alteraciones anatómicas como el puente nasal hundido, la macroglosia, el cuello corto, junto con el engrosamiento de las mucosas a nivel de la laringe y tráquea debido a los depósitos de GAGs en los tejidos blandos y al agrandamiento de las células cartilaginosas contribuyen con la obstrucción de la vía aérea, cuyo hallazgo es casi universal en las MPS. Debido a la existencia de terapias específicas de reemplazo enzimático para algunos tipos de MPS, hoy en día es muy importante el diagnóstico precoz. El otorrinolaringólogo cumple un papel fundamental en el diagnóstico precoz y en el seguimiento de estos pacientes dentro de un equipo multidisciplinario.

## MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS. CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

## ABSTRACT

**Keywords**Mucopolysaccharidosis,  
airway, otolaryngologist

Lysosomal diseases are metabolic diseases whose estimated prevalence is 1 per 7,700 live births. 35 % of these diseases are Mucopolysaccharidosis. Patients with MPS are born with a normal phenotype or with minimal manifestations; the initial symptoms are usually related to the Otorhinolaryngological area, such as repetitive otitis media, chronic rhinorrhea adeno-tonsillar hypertrophy. As time goes by, the manifestations progress, causing more severe otological problems, such as hearing loss, which may be conductive, sensorineural or mixed. Anatomical alterations such as the flattened nasal bridge, macroglossia, short neck along with mucosal thickening at the level of the larynx and trachea due to deposits of GAGs in the soft tissues and to the enlargement of cartilaginous cells contribute to airway obstruction. Due to the existence of specific enzyme replacement therapies for some types of MPS, early diagnosis is very important today. The otolaryngologist plays a fundamental role in the early diagnosis and follow-up of these patients within a multidisciplinary team.

**Autor para  
correspondencia**Correo electrónico:  
federicorivarola75@gmail.com  
(E. J. F. Rivarola Benítez)

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales son enfermedades metabólicas que conforman un grupo de aproximadamente 50 patologías, son enfermedades poco frecuentes, cuya prevalencia estimada es de 1 por cada 7.700 nacidos vivos. El 35 % de las enfermedades lisosomales son Mucopolisacaridosis (MPS), describiéndose prevalencias de 1 por cada 22.500 nacidos vivos, combinando todos los tipos de MPS<sup>1</sup>.

Las MPS se caracterizan por la actividad deficiente de una enzima lisosomal encargada del catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGs) también conocidos como Mucopolisacaridosis, estos GAGs son polímeros constituidos por proteínas y carbohidratos ramificados, que conforman parte importante del tejido conectivo, por lo que tienen una amplia distribución en órganos y sistemas<sup>2</sup>. Se han descrito 7 tipos de MPS dependiendo del tipo de enzima deficiente y el subtipo de GAG acumulado. Son de herencia autosómica recesiva, salvo la MPS II cuya herencia está ligada al cromosoma X<sup>3</sup>.

Cada tipo de MPS a su vez se clasifica en fenotipos atenuados o fenotipos severos, según la gravedad del compromiso del sistema nervioso central.

Los pacientes con MPS al nacer generalmente no presentan los rasgos característicos de la enfermedad, los primeros signos y síntomas se desarrollan a los pocos meses de vida, y se superponen con patologías banales de la infancia, como ser infecciones del área otorrinolaringológica y vías aéreas, por lo que muchas veces la enfermedad pasa desapercibida hasta la aparición de los rasgos típicos, como ser la fascie tosca, una vez que esto ocurre ya existe daño irreversible<sup>4</sup>.

La disponibilidad de una terapia específica para algunos tipos de MPS ya sea trasplante de células madre y/o terapia de reemplazo enzimático, hace necesario el diagnóstico precoz para disminuir o prevenir daños irreversibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>5,6</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las MPS son síndromes progresivos que producen un espectro de signos y síntomas en múltiples órganos y sistemas (tabla 1).

En general, la MPS I, MPS II y MPS VII comparten características clínicas similares, como las manifestaciones esqueléticas secundarias a las disostosis óseas múltiples. Las alteraciones del comportamiento y la demencia en la infancia pueden orientar hacia el diag-

nóstico de MPS III. Dimorfismo moderado asociado a disostosis óseas severas e intelecto normal sugieren MPS IV o MPS VI<sup>2,4</sup>.

Los pacientes con MPS generalmente presentan problemas otorrinolaringológicos en etapas precoces de la enfermedad, incluso antes de la aparición de los rasgos propios de la enfermedad<sup>2,7</sup>.

La presencia de hernias y disostosis múltiple son dos manifestaciones precoces claves que deben tenerse en cuenta en pacientes que además presenten síntomas relacionados a la vía aérea. Las disostosis se pueden observar en una radiografía de tórax, costillas con forma de remo en la proyección anteroposterior, anomalías en los cuerpos vertebrales en la proyección lateral<sup>8</sup>.

Los síntomas relacionados a la vía aérea alta involucran varios aspectos como: obstrucción nasal, rino-rrhea crónica, fascie tosca (puente nasal hundido, nariz ancha, macroglosia, labios engrosados) restricción de la apertura de la boca, cuello corto, hipertrofia adenomigdal, alteraciones morfológicas de la laringe y la tráquea. La mayoría de los pacientes presentan también hiperplasia gingival, problemas dentales como: mal posición, dientes no erupcionados o con huecos, grandes folículos dentales, mordida abierta anterior<sup>9</sup>.

En esta revisión se describirán las manifestaciones otorrinolaringológicas relacionadas a las MPS.

### Aspecto otológico:

La hipoacusia está presente en la mayoría de los pacientes y es atribuida a múltiples causas, entre ellas los depósitos de GAGs en el espacio nasal posterior, trompas de Eustaquio y oído medio, por lo que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer otitis media con efusión y otitis media aguda<sup>2</sup>.

De acuerdo con los criterios del grupo Genetic Deafness Study, los pacientes con MPS pueden presentar: hipoacusia de conducción, hipoacusia neurosensorial e hipoacusia mixta. La hipoacusia de conducción es debida a infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores, otitis media serosa y deformidad de los huesecillos del oído, también se describe hipoacusia neurosensorial, de causa menos clara, se podría relacionar directamente con los depósitos de GAGs en la cóclea, nervio auditivo y tronco encefálico o tener un componente congénito o ambos. La mayoría de los pacientes presentan hipoacusia mixta<sup>10,11</sup>.

**Tabla 1** Resumen de hallazgos generales y otorrinolaringológicos de los pacientes con MPS (modificado de M. A. Simmons y cols)<sup>2</sup>.

Tipo MPS	Características generales	Problemas otorrinolaringológicos	Otros problemas
MPS I (Hurler/Sheie)	Fascie tosca, hipertrofia de encías, macroglosia. En los fenotipos severos (H y HS) desarrollo intelectual normal, luego deterioro	Obstrucción de vías aéreas. Hipertrofia adenoides y amígdala. Apnea del sueño. Infecciones de vías aéreas altas y bajas de repetición. Otitis media. Hipoacusia	Cardiomiopatía, valvulopatías, aórtica y mitral principalmente. Hidrocefalia. Compresión medular Cifosis toracolumbar, espondilolistesis. Talla baja. Rigidez articular. Síndrome del túnel del carpo. Prognatismo mandibular. Disfunción gastrointestinal. Neurodegeneración progresiva (H y HS) Mielopatía cervical. Displasia odontoides
MPS II (Hunter)	Fascie tosca Herencia ligada al cromosoma X. Rash nodular clásico (raro) Desarrollo intelectual normal inicialmente	Hipertrofia adenoides y amígdala. Obstrucción de vías aéreas. Otitis media. Hipoacusia.	
MPS III (Sanfilippo)	MPS más frecuente. Dismorfismo moderado. Trastorno del comportamiento severo.		
MPS IV (Morquio)	Intelecto normal. Displasia ósea severa	Otitis media. Hipertrofia adenoides y amígdala	Talla baja. Displasia odontoides, unión craneo-cervical inestable. Mielopatía cervical. Síndrome del túnel del carpo Cardiomiopatía, fibroelastosis endocárdica. Macroglosia.
MPS VI (Maroteaux-Lami)		Obstrucción de vías aéreas progresivas. Hipertrofia adenoides y amígdala. Otitis media.	
MPS VII (Sly)	Muy rara, fenotipo parecido a Hurler atenuado, cursa con deterioro cognitivo progresivo		

La severidad de la hipoacusia, teniendo en cuenta los parámetros de la OMS se correlaciona positivamente con la edad, ya que a mayor edad más pérdida de la audición se observara debido a la evolución de la enfermedad, en este aspecto el rol de otorrinolaringólogo cobra importancia ya que se describieron mejores resultados con intervenciones precoces, como colocación de diábolos y terapia de reemplazo enzimático<sup>10, 12</sup>. En cuanto a la colocación de diábolos dado que estos pacientes presentan otitis media con efusiones recidivantes, añadido al riesgo anestésico se recomienda los de larga duración<sup>13</sup>.

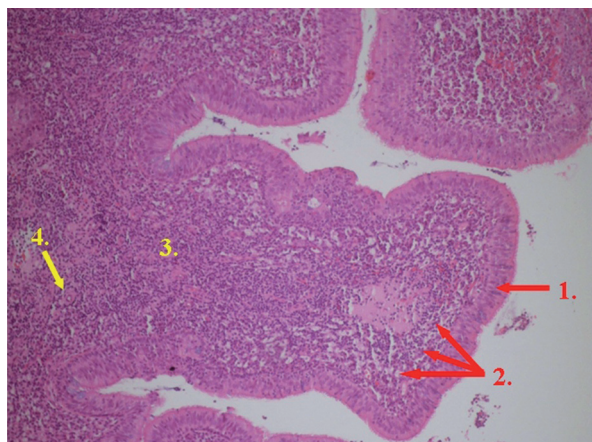
### Hipertrofia adenoamigdalal

Una manifestación común es la hipertrofia adenoamigdalal, presente en la gran mayoría de los pacientes con MPS, tanto en fenotipos severos como atenuados<sup>8</sup>. Se deben principalmente a la acumulación progresiva de GAGs parcialmente degradados dentro de las

células y a las infecciones recurrentes de la vía aérea superior.

A nivel histológico presentan alteraciones típicas que pueden llegar a orientar un diagnóstico. Esto fue demostrado en un estudio que incluyó 24 adenoides de pacientes y 4 amígdalas de pacientes con MPS, comparados con controles sin MPS. El hallazgo diferencial observado fue un aclaramiento subepitelial en microscopia de amplio campo, formada por la acumulación perivascular de células histiocitoides. También se encontraron aglomerados similares en la base de los folículos linfoides (Figura 1)<sup>15</sup>.

La hipertrofia adenoamigdalal es una manifestación precoz de la enfermedad, esto queda demostrado en publicaciones de varias series donde se constatan procedimientos quirúrgicos relacionados realizados antes del diagnóstico de MPS<sup>8,14</sup>.



**Figura 1** Adenoides de un paciente con MPS en campo aumentado x 100. La superficie del epitelio respiratoria regular es visible (1). Se observan racimos subepiteliales de células con forma histiocitoides (2) que dan el aspecto de aclaramiento del área. Debajo el estroma linfóide (3) con capilares activados (4)<sup>15</sup>.

La mayoría de los pacientes presentan hipertrofia de adenoides grados 2 y 3 según la escala Brodsky e hipertrofia de amígdalas grados 3 y 4<sup>16,17</sup>, sin embargo hay que tener en cuenta en cuenta lo siguiente: se han descrito durante amigdalectomías de pacientes con hipertrofia de amígdala grado 2 que la mayor parte del volumen se encuentra a nivel del lecho en lugar del lumen, indicando así que el tamaño de la amígdala podría ser mayor del que se aprecia en la orofaringe,

por lo que se debe prestar especial atención a la exploración de la orofaringe de pacientes con hipertrofia grado 1 o 2, dada la importante contribución que tiene esta manifestación en la obstrucción de la vía aérea y la apnea-hipopnea del sueño<sup>16</sup>.

En todos los pacientes con MPS e hipertrofia adenoi-deamigdalares importante evaluar la presencia o ausencia de apnea-hipopnea del sueño ya que contribuye al deterioro general de estos pacientes, entre ellos, los problemas para el aprendizaje en los pacientes con fenotipos atenuados y la asociación con el desarrollo de hipertensión pulmonar<sup>18</sup>.

Dado que un porcentaje elevado de los pacientes con MPS precisaran tratamiento quirúrgico (adeno-amidalectomía) hay que tener en consideración la inestabilidad cervical que pueden presentar, por lo que algunos autores recomiendan utilizar una mordaza modificada Boyle-Davis, pero sin extender el cuello<sup>2</sup>. Otras dificultades que pueden condicionar el procedimiento quirúrgico son los problemas de acceso, como: cuello corto, rigidez de la articulación temporo-mandibular con severa restricción de la apertura de la boca<sup>19</sup>.

Debido a que la adenoamidalectomía muchas veces se realiza de manera tardía los pacientes también experimentan procesos sinusales, quizás por el hecho

**Tabla 2** Resumen de los problemas respiratorios más frecuentes en las MPS21.

Aspectos anatómicos	Síntomas	Fisiopatología
Aspectos Otorrinolaringológicos	Rinorea crónica	No claro
	Otitis media con efusión	Conductiva y sensorineural
	Pérdida auditiva	
	Hipertrofia Adenotonsilar	Depósitos de GAGs
Vías respiratorias superiores	Macroglosia	Depósitos de GAGs
	Engrosamiento mucosa faríngea	Multifactorial
	Limitación de la apertura de la boca	Disminución del rango de movimiento de la articulación temporomandibular
	Estridor laringeo, Laringolomacia	Depósitos en epiglotis y cartilago artenoide, disminución del tono muscular.
Vías respiratorias inferiores	Estenosis subglótica	Depósitos de GAGs
	Traqueo malacia/Estenosis	Depósitos de GAGs en submucosa y cartílagos con inestabilidad en los aros de la tráquea.
	Bronco malacia	Depósitos de GAGs
	Bronquitis /Neumonía	Aumento de secreciones. Pobre aclaramiento de la vía aérea.
Enfermedad Pulmonar Restrictiva	Insuficiencia respiratoria progresiva	Cifosis, escoliosis, aplanamiento de los cuerpos vertebrales. Costillas y ángulos costoverterbrales anormales
	Distensión abdominal	Hepatoesplenomegalia
Alteración del sueño	Mayoritariamente apnea obstructiva. Posiblemente apnea central y alteración del ciclo del sueño	Obstrucción del flujo respiratorio. Apnea central: Hidrocefalia, compresión de la medula espinal, degeneración neuronal.

que la hipertrofia adenoides provoca una obstrucción y la misma a su vez una sinusitis sobre todo a nivel de los senos etmoidales y también los senos maxilares. Los estudios endoscopios pueden ser de gran ayuda permitiendo visualizar si las obstrucciones de la trompa de Eustaquio y/o coanas nasales están presentes y determinar así un tratamiento temprano.

### Compromiso de la vía aérea

Los depósitos de GAGs en las vías aéreas determinan un engrosamiento progresivo de la luz de árbol respiratorio contribuyendo a la obstrucción de la vía aérea, esta manifestación es predominante en la MPS tipo I (Hurler), la MPS tipo II (Hunter), la MPS tipo IV (Morquio) y la MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy)<sup>20</sup>.

Las alteraciones anatómicas propias de la enfermedad como el puente nasal aplanado, huesos prominentes de las mejillas y crestas supra orbitales contribuyen a la obstrucción de la vía aérea con una alta prevalencia de respiración bucal. Así también la macro y retro-glosia condicionan una relación desfavorable entre el tamaño de la lengua y la cavidad oral, esto predispone al colapso faríngeo (faringomalacia) y también a la apnea obstructiva del sueño<sup>21</sup>. En casos extremos se ha descrito estridor laríngeo secundario al engrosamiento excesivo de la mucosa del cartílago aritenoides, que a su vez también puede causar disfagia en estos pacientes<sup>2,19</sup>. La hipertrófia de las falsas cuerdas vocales reduce el espacio glótico y contribuye con la apnea obstructiva del sueño, pero no con la disfagia<sup>19</sup>.

La obstrucción de la vía aérea intratorácica es causada por alteraciones del árbol traqueo bronquial debido al aumento del tamaño de las células cartilaginosas y al engrosamiento de los tejidos blandos. La tráquea puede estar tortuosa u ocluida por la acumulación de tejidos blandos<sup>22</sup> (Tabla 2).

La primera opción de tratamiento para la obstrucción de la vía aérea en estos pacientes suele ser la adenoideamidalectomía, sin embargo debido a la naturaleza multifactorial esta complicación en los pacientes con MPS, no se siempre se obtienen resultados satisfactorios<sup>23</sup>. En caso de obstrucción severa de la tráquea se han reportado algunos casos de traqueotomía con colocación de tubo traqueal, sin embargo en caso de traqueo malacia progresiva, el tubo de traqueotomía puede ser insuficiente, por lo que se ha intentado con tubos de traqueotomía más largos y más anchos con el consiguiente riesgo de mayor lesión de la mucosa que podría dar lugar a la formación de tejido de granulación y acumulación adicional de GAGs. La adición de presión positiva podría aliviar la obstrucción de la vía

aérea inferior<sup>21,24</sup>.

Siempre hay que tener en cuenta que debido a las múltiples alteraciones anatómicas que padecen estos pacientes, cualquier procedimiento quirúrgico puede precipitar la obstrucción respiratoria antes o después de la anestesia, pudiendo ser fatal<sup>23,25</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las manifestaciones otorrinolaringológicas están presentes de manera casi universal en los pacientes con MPS, si inician en etapas precoces de la enfermedad y contribuyen significativamente en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El otorrinolaringólogo cumple un rol crucial en el diagnóstico temprano y en el seguimiento de estos pacientes, más aun teniendo que intervenciones tempranas como ser el inicio de la terapia de reemplazo enzimático para las MPS tipo 1, MPS tipo II, MPS tipo IV y MPS tipo IV han demostrado mejores resultados cuando más precoz sea el inicio del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
2. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, et al. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;69:589-595.
3. Derbis Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis* 2012;27:121-129.
4. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:4-12.
5. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 41, 531-535.
6. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39:215-224.
7. Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist and management of children with mucopolisaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):27-31.
8. Arn P, Bruce LA, Wraith JE, et al. Airway-Related Symptoms and Surgeries in Patients with Mucopolysaccharidosis I. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2014; 1-8.
9. Keilmann A, La'Big AK, Pollak-Hainz A, et al. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015; 79: 115-118.
10. Lin H, Shih S, Chuang C, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 111 (2014) 533-538.
11. Gökdoğan C, Altinyaya S, Gökdoğan O, et al. Audiologic evaluations

- of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016; 82(3):281-284.
12. Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35:343–353.
  13. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 53 (2000) 121–124
  14. Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, et al., Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet. Med.* 12 (2010) 816–822.
  15. Keilmann A, La'Big AK., Pollak-Hainz A, Mann WJ., et al. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79 (2015) 115–118.
  16. Gonuldas B, Yilmaz T, Serap Sivri H, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):944-9.
  17. Pereira DR, Schweiger C, de Souza C, Fagundes S. et al Correlation Between Flexible Fiberoptic Laryngoscopic and Polysomnographic Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI. *JIMD Rep.* 2016;29:53-58.
  18. Alonso-Álvarez ML, Canetb T, Cubell-Alarcoc M, Estivilld E, Fernández F E, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa). *Archivos de Bronconeumología.* 2011; 47 – Extraordinario 5.
  19. Morimoto N., Kitamura M., Kosuga M., Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2014; 112: 154–159.
  20. Santamaria F et al. Respiratory manifestations in patients with inherited metabolic diseases. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 437–453
  21. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 133–138.
  22. Yeung AH1, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(1):73-9.
  23. Santosa S., López L., González L., Domínguez M.J. Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con Mucopolisacaridosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:411-417.
  24. Karl R, Carola S, Regina E, Thomas N, Huber RM. Tracheobronchial stents in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;83:187-192.
  25. Muhlebach MS, Shaffer CB, Georges L, Abode K, Muenzer J. Bronchoscopy and Airway Management in Patients With Mucopolysaccharidoses (MPS). *Pediatr Pulmonol.* 2013 Jun;48(6):601-607